Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg
Direktor: Prof. Dr. H.G. Mertens

ZUR DIAGNOSTISCHEN WERTIGKEIT VON LYMPHOZYTEN UND PLASMAZELLEN IM LIQUOR CEREBROSPINALIS

Inaugural - Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Johannes S t ü f e
aus Bad Mergentheim

Würzburg, den 30. November 1979

1980

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg
Direktor: Prof. Dr. H.G. Mertens

ZUR DIAGNOSTISCHEN WERTIGKEIT VON LYMPHOZYTEN UND PLASMAZELLEN IM LIQUOR CEREBROSPINALIS

Inaugural - Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Johannes S t ü f e
aus Bad Mergentheim

Würzburg, den 30. November 1979

Referent:	Priv.-Doz. Dr.med. M. Lurati
Korreferent:	Prof. Dr.med. H.G. Mertens
Dekan:	Prof. Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 31.1.1980

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I. EINLEITUNG 1

II. MATERIAL UND METHODEN 2

1. Liquorproben 2
2. Zellpräparation und Färbung 2
3. Liquorzelldifferenzierung 3

III. ERGEBNISSE 5

1. Zelltypen 5
2. Serie von Liquorproben der Routinediagnostik aus einem willkürlich gewählten Zeitabschnitt 8
3. Liquorproben von entzündlichen Erkrankungen 18

a) Virale Infektionen
b) Meningitis tuberculosa
c) Multiple Sklerose
d) Multiple Sklerose vor und nach intrathekaler Injektion von Alexan^{R}

IV. DISKUSSION 45

V. ZUSAMMENFASSUNG 54

VI. LITERATUR 55

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0104

I. E I N L E I T U N G

Die morphologische Differenzierung von Liquorzellen ist ein allgemein eingeführtes diagnostisches Hilfsmittel in der klinischen Neurologie. Hiermit werden Tumorzellen differenziert und auch Blutungen in den Liquorraum abgeklärt. Die Differenzierung von nicht neoplastischen mononukleären Liquorzellen ist vor allem relevant in der Diagnostik entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

In den liquorzytologischen Arbeiten finden sich recht unterschiedliche Aussagen zur Nomenklatur und Herkunft der Liquorzellen. Während die hämatogene Herkunft der Liquorzellen in neueren Arbeiten (Oehmichen 1976, Kölmel 1978) als gesichert gilt, gehen die Aussagen über die Morphologie vor allem der möglicherweise immunkompetenten Zellen, Lymphozyten und Plasmazellen, noch weit auseinander (Sayk 1960, Schmidt 1968, Olischer 1973, Dufresne 1973, Oehmichen 1976, Kölmel 1978). Außerdem sind keine allgemein akzeptierten morphologische Kriterien für die Artdiagnose verschiedener entzündlicher Prozesse vorhanden. Dies gilt vor allem für die Liquorzellbilder bei Meningitis tuberculosa und multipler Sklerose.

In dieser Arbeit werden Liquorzellpräparate nach morphologischen Kriterien mit der Frage der diagnostischen Wertigkeit von Lymphozyten und Plasmazellen ausgewertet, besonders im Hinblick auf eine Differentialdiagnose häufiger entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

II. M A T E R I A L UND M E T H O D E N

1. Liquorproben

a) Liquorproben aus der Routinediagnostik eines willkürlich gewählten Zeitabschnitts.
Alle Zellpräparate von 79 Liquorproben aus der Zeit vom 22. 4.75 bis 25. 3.75 wurden an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg in der Routinediagnostik folgender Krankheiten hergestellt: Hirnkreislaufstörungen; eitrige, tuberculöse, chronische, virale Meningitis; Polyradiculitis; multiple Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose; Zustand nach Bandscheibenoperationen, maligne Geschwülste. In diesen Präparaten wurden die Zellen differenziert.

b) Liquorproben von entzündlichen Erkrankungen:
Von 20 Patienten mit Meningitis tuberculosa wurden bei 100 Liquorproben die Zellen differenziert und die Veränderungen des Zellbilds während des Krankheitsverlaufs beobachtet. Von 7 Patienten mit Virusmeningitis wurden bei 35 Liquorproben die Zellen differenziert und die Zellbildveränderungen im Krankheitsverlauf beobachtet. Bei 35 Liquorproben von ebensovielen Patienten mit multipler Sklerose wurden die Zellen differenziert. Bei 20 Patienten mit multipler Sklerose wurden jeweils von 20 Liquorproben die Zellen differenziert vor einer Behandlung und 4 - 6 Wochen nach der intrathekalen Injektion von Alexan^{R}.

2. Zellpräparation und Färbung

Sedimentationspräparate wurden nach dem von Sayk (1960) beschriebenen und von Bammer (1963) modifizierten Verfahren hergestellt. Die Sedimentationskammer besteht dabei aus einem Plexiglas - Zylinder, der durch Gewichte auf eine Saugunterlage gepreßt wird, die sich aus einer Gummiplatte und einem Filterpapierstreifen zusammensetzt und einem Objektträger aufliegt. Jeweils 1 ml Liquor wurde in den Zylinder für eine Spontansedimentation von etwa 1 h einge-

füllt, bei hohen Pleozytosen geringere Mengen von etwa 0,3 bis 0,5 ml. Zytozentrifugenpräparate wurden mit einer Shandon-Elliot "Cytospin" hergestellt; die Zellpräparation auf dem Objektträger erfolgt über eine ähnliche Saugplatte wie bei der Spontansedimentation. Jeweils 0,5 ml Liquor wurden für ein Präparat bei 1200 rpm 5 min zentrifugiert. Sedimentationskammer- und Zytozentrifugenpräparate wurden in gleicher Weise nach May-Grünwald-Giemsa gefärbt.

3. Liquorzelldifferenzierung

a) Musterung:
Das mit Giemsa gefärbte Präparat wird zunächst in Übersichtsvergrößerung gemustert. In der 1/40 Vergrößerung werden die einzelnen Zellen aufgesucht und nach Typen geordnet so lange gezählt, bis die Gesamtzahl 100 erreicht ist. Der Objektträger wird dabei meanderförmig von außen nach innen bewegt, so daß keine zweifache Auswertung möglich ist.

Ergänzung:

b) Zelltypen
Die Zelltypen wurden nach folgenden Kriterien differenziert:
Granulozyten: Die Granulozyten im Liquor cerebrospinalis entsprechen in ihrem Aussehen denen im Blut.

Lymphozyten:
Kleine Lymphozyten: Der kleine Lymphozyt besitzt einen Durchmesser von 6 - 10 μm. Sein Kern ist rund oder oval, dicht mit Chromatinschollen belegt. Zytoplasma ist nur angedeutet oder gar nicht vorhanden.

Große Lymphozyten: Der große Lymphozyt besitzt einen Durchmesser von 10 - 20 μm, hat einen runden manchmal gebuchteten Kern, der blasser und mehr gefleckt ist als beim kleinen Lymphozyten. Um den Kern besitzt der große Lymphozyt einen deutlichen basophilen Zytoplasmahof. Durch die Kernform und das basophile Zytoplasma läßt sich der große Lymphozyt eindeutig vom Monozyten unterscheiden, dessen Zellgröße er erreichen kann. Von der Plasmazelle unter-

scheidet sich der große Lymphozyt durch seinen größeren Kern in Relation zum Plasma und durch das Fehlen einer perinukleären Aufhellungszone.

Plasmazellen: Die Plasmazelle besitzt einen kleinen, exzentrisch gelegenen, runden oder ovalen Kern, in dem Chromatinschollen zu beobachten sind. Das Zytoplasma ist stark basophil und besitzt eine klare perinukleäre Aufhellungszone.

Monozyten: Der Monozyt ist etwa doppelt so groß wie der kleine Lymphozyt (15 - 30 µm). Der Kern kann stab-, nieren-, hufeisenförmig oder oval sein. Er hat eine lockere und netzförmige Struktur. Das Zytoplasma ist rauchgrau bis blaßblau und enthält keine Vakuolen.

Makrophagen: Die Makrophagen übertreffen die Monozyten noch an Größe. Die Grenzen ihres Zytoplasmas können durchbrochen sein, pseudopodienartige Ausstülpungen treten auf und man findet Vakuolen verschiedener Größe. Entsprechend ihrer Funktion können die Makrophagen in ihrem Zytoplasma phagozytiertes Material enthalten.

III. E R G E B N I S S E

1. Zelltypen:

Folgende Zelltypen wurden differenziert:

Granulozyten: Die Granulozyten im Liquor cerebrospinalis waren leicht zu erkennen und nicht mit anderen Zellen zu verwechseln. Sie entsprachen in ihrem Aussehen denen im Blut und besaßen einen gelappten Kern und Granula im Zytoplasma. Es traten weit überwiegend neutrophile, selten eosinophile und als Rarität basophile Granulozyten auf.

Lymphozyten: Bei den ausgewerteten Präparaten verfügten die Lymphozyten über einen großen Formenreichtum, der eine leicht reproduzierbare Einteilung erschwerte. Das Aussehen der Zellen wurde offensichtlich von artefiziellen Faktoren beeinflußt. So veränderten zum Beispiel längere Dauer zwischen Punktion und Aufbereitung, verschiedene Aufbereitungsverfahren wie Sedimentkammerverfahren oder Zytozentrifugation Aussehen und Anfärbbarkeit der Zellen. Trotz dieser Veränderungen durch Präparation und Aufbereitung war die Differenzierung in kleine und große Lymphozyten möglich.

- kleiner Lymphozyt: Der kleine Lymphozyt besaß einen Durchmesser von 6 - 10 μm, der etwa dem eines Erythrozyten entsprach. Sein Kern war rund oder oval, dicht mit Chromatinschollen belegt. Zytoplasma war nur angedeutet oder gar nicht vorhanden.

- großer Lymphozyt: Der große Lymphozyt besaß einen Durchmesser von 10 - 20 μm, hatte einen runden manchmal gebuchteten Kern, der blasser und mehr gefleckt war als beim kleinen Lymphozyten. Um den Kern besaß der große Lymphozyt einen deutlichen basophilen Zytoplasmahof. Durch die Kernform und das basophile Zytoplasma ließ sich der große Lymphozyt eindeutig vom Monozyten unterscheiden, dessen Zellgröße er erreichen konnte. Von der Plasmazelle unterschied sich der große Lymphozyt durch seinen größeren Kern in Relation zum Plasma und durch das Fehlen einer perinukleären Aufhellungszone.

Plasmazellen: Die Plasmazelle besaß einen kleinen, exzentrisch gelegenen, runden oder ovalen Kern, in dem Chromatinschollen zu erkennen waren. Eine ausgesprochene Radspeicherstruktur konnte nur selten beobachtet werden. Das Zytoplasma war stark basophil und besaß eine klare perinukleäre Aufhellungszone.

Monozyten: Die Monozyten im Liquor zeigten ein vielfältiges, jedoch typisches Erscheinungsbild. Sie besaßen einen etwa doppelt so großen Durchmesser (15 - 30 μm) wie die kleinen Lymphozyten. Der Kern war stab-, nieren-, hufeisenförmig oder oval. Er hatte eine lockere und netzförmige Struktur. Das Zytoplasma war rauchgrau bis blaßblau, enthielt keine Vakuolen und war verglichen mit dem der kleinen Lymphozyten voluminös.

Makrophagen: Die Makrophagen übertrafen die Monozyten noch an Größe. Sie unterschieden sich von den Monozyten vor allem durch das Erscheinungsbild des Zytoplasmas. Die Grenzen des Zytoplasmas waren durchbrochen, pseudopodienartige Ausstülpungen traten auf und es fanden sich Vakuolen verschiedener Größe. Im Zytoplasma enthielten die Makrophagen bei Zustand nach Subarachnoidalblutung Hämosiderin, bei intrathekal behandelter multiplen Sklerose phagozytiertes Material, das von den injizierten Medikamenten (Volon A, Alexan^{R}) stammen konnte.

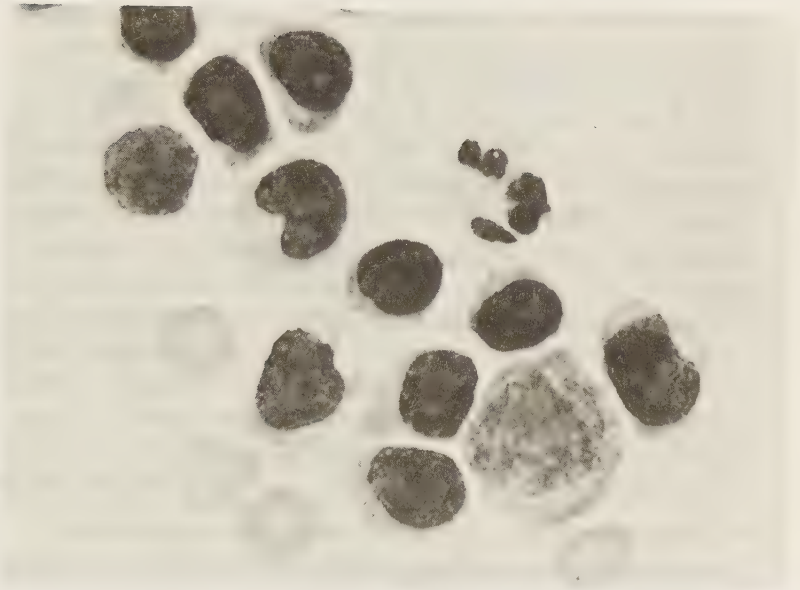

Abb.1: Mononukleäre Zellen, außerdem 1 polymorphonukleärer Leukozyt und einige Erythrozyten in einer Liquorprobe einer Radikulitis, vorwiegend kleine Lymphozyten mit unterschiedlich ausgeprägter Indentation des Zellkerns, 1 großer "transformierter" Lymphozyt rechts unten. Sedimentkammerpräparat, May-Grünwald-Giemsa-Färbung.

2. Serie von Liquorproben der Routinediagnostik aus einem willkürlich gewählten Zeitabschnitt (Tab. 1).

Die 79 Liquorproben aus der Routinediagnostik eines willkürlich gewählten Zeitabschnitts stammen von Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen.

6 Proben (Nr. 1 - 6) stammen von Patienten mit Subarachnoidalblutung unterschiedlicher Stadien. In Probe 1 finden sich massenhaft, in Probe 2 und 3 5420/3 bzw. 4336/3 Erythrozyten. In Probe 4 - 6 treten keine Erythrozyten im Liquor auf. In Probe 1 beträgt die Gesamtzellzahl 398/3, in Probe 2 und 3 65/3 bzw. 63/3 und in den Proben 4 - 6 49/3 - 4/3 Zellen. Probe 4 hat 3 % Granulozyten und 15 % große Lymphozyten, Probe 5 2 % Plasmazellen. Das Differentialzellbild zeigt mit 67 % bzw. 76 % einen hohen Granulozytenanteil in Probe 1 und 3, eine deutliche Erhöhung in Probe 2 mit 21 %. Der Anteil der kleinen Lymphozyten ist in Probe 1 und 2 auf 29 % bzw. 26 %, in Probe 3 auf 9 % abgesunken. In Probe 3 finden sich 2 % Plasmazellen. Die monozytär/histiozytären Zellen sind in Probe 1 und 3 auf 2 % bzw. 10 % vermindert.

3 Liquorproben (Nr. 7 - 9) stammen von Patienten mit ischämischem Insult. Die Gesamtzellzahl ist nur in Probe 9 mit 19/3 leicht erhöht. In Probe 7 und 8 findet sich ein Granulozytenanteil von 16 % bzw. 25 %. Die kleinen Lymphozyten nehmen in Probe 7 und 8 einen Anteil von 24 % bzw. 20 % ein, in Probe 9 54 %. Der Anteil der großen Lymphozyten beträgt in Probe 8 und 9 35 % bzw. 15 %. 1 % Plasmazellen kommen in Probe 9 vor. Der Anteil der monozytär/histiozytären Zellen beträgt 56 % in Probe 7, 20 % bzw. 29 % in 8 und 9.

6 Liquorproben (Nr. 10 - 15) stammen von Patienten mit eitriger Meningitis. Die Gesamtzellzahl entspricht unterschiedlichen Krankheitsstadien. Sie reicht von 4976/3 (Probe 10) bis 19/3 (Probe 15). Analog verhält sich der Granulozytenanteil, der bei Probe 10 und 11 64 % bzw. 67 % beträgt, bei den Proben 12 - 15 kontinuierlich auf Null abfällt. Der Anteil der kleinen Lymphozyten ist in Probe 15 relativ niedrig (33 %) bei 6 % großen Lympho-

zyten und 64 % Monozyten.

Bei Probe 10 - 14 verhält sich der Lymphozytenanteil umgekehrt proportional zum Granulozytenanteil. Der Anteil der kleinen Lymphozyten beträgt in Probe 14 74 %, in Probe 13 21 % und kommt in den Proben 10 bis 12 nur verschwindend gering vor.

Der Anteil der großen Lymphozyten beträgt in Probe 10 0 %, in Probe 11 und 12 steigt er auf 12 % bzw. 15 % und fällt in den Proben 13 - 15 auf 2 % - 8 %.

In Probe 15 beträgt der Anteil der monozytär/histiozytären Zellen 64 %, in den Proben 10 - 14 18 % - 33 %.

Ein Fall Nr. 16 von Meningitis tuberculosa hat im Liquor 1760/3 Zellen davon 53 % Granulozyten, 18 % kleine, 10 % große Lymphozyten, 1 % Plasmazellen und 18 % monozytär/histiozytäre Zellen. Die Ähnlichkeit mit dem Zellbild einer eitrigen Meningitis ist deutlich.

2 Proben (Nr. 17 - 18) stammen von Patienten mit chronischer Meningitis. Die Gesamtzellzahl ist mit 5/3 und 6/3 Zellen normal, Granulozyten kommen nicht vor. In Probe 17 ist der lymphozytäre Anteil (40 % kleine, 4 % große Lymphozyten) kleiner als der monozytär/histiozytäre Anteil (54 %) bei 1 % Plasmazellen. In Probe 18 verhält es sich umgekehrt, 59 % kleine, 5 % große Lymphozyten, 36 % monozytär/histiozytäre Zellen ohne Plasmazellanteil.

6 Liquorproben (Nr. 19 - 24) stammen von Patienten mit viraler Meningitis. 1 Liquorprobe (Nr. 19) hat eine starke Pleozytose von 1280/3 Zellen, 3 Proben (20 - 22) haben eine für Virusmeningitis typische Pleozytose von 272/3 - 127/3 Zellen und 2 Liquorproben (23 - 24) zeigen nur eine geringe Pleozytose und ein Differentialzellbild, das nur kleine Lymphozyten und Monozyten enthält. Granulozyten finden sich in Probe 22 mit 12 % und Probe 19 mit 50 %. Der Anteil der kleinen Lymphozyten beträgt in Probe 19 27 %, in Probe 20 - 24 49 % - 53 %. Der Anteil der großen Lymphozyten liegt bei 10 - 30 %, derjenige der Plasmazellen bei 1 % - 3 %. Die 3 % Plasmazellen finden

sich bei Probe 20, wo auch die großen Lymphozyten auf 30 % angestiegen sind. Der Anteil der monozytär/histiozytären Zellen liegt zwischen 12 % und 36 %.

3 Proben (Nr. 25 - 27) stammen von Patienten mit Polyradiculitis. Die Probe 25 zeigt ein normales Zellbild mit 3/3 Zellen, 73 % kleinen, 2 % großen Lymphozyten und 25 % monozytär/histiozytären Zellen. Probe 26 und 27 haben eine Pleozytose von 64/3 bzw. 71/3 Zellen, 5 % Granulozyten in Probe 26, einen Anteil von 90 % bzw. 82 % Lymphozyten, 1 % Plasmazellen in Probe 27 und 5 % bzw. 17 % monozytär/histiozytäre Zellen.

22 Proben (Nr. 28 - 49) stammen von Patienten mit multipler Sklerose. 6 Proben (28 - 33) haben weniger als 14/3 Zellen, 7 Proben (34 - 40) 19/3 - 30/3 Zellen und 9 Proben 31/3 - 186/3 Zellen. Die Proben mit normaler Gesamtzellzahl haben verschwindend geringe Granulozytenanteile. Die kleinen Lymphozyten sind bei Probe 31 mit 32 % und bei Nr. 32 mit 43 % erniedrigt, liegen sonst zwischen 56 % und 61 %. Probe 28 zeigt einen hohen Anteil großer Lymphozyten (22 %) und 3 % Plasmazellen. Die Proben 29 - 33 haben nur einen kleinen Anteil großer Lymphozyten ohne Plasmazellvorkommen. Die monozytär/histiozytären Zellen nehmen bei den Proben 31 und 32 den Anteil von 65 % und 54 % ein, liegen bei den anderen 4 Proben zwischen 14 % und 34 %.

Die Proben mit 19/3 - 30/3 Zellen haben 3 Mal einen Granulozytenanteil (Nr. 37, 38, 40). Der Anteil der kleinen Lymphozyten liegt zwischen 60 % und 70 %. Die großen Lymphozyten sind in den Proben 34, 37, 39, 40 nur bis 9 % gestiegen. Plasmazellen kommen in dieser Gruppe bis zu 2 % vor. Der Anteil der monozytär/histiozytären Zellen liegt zwischen 8 % und 35 %.

Nur 3 Proben mit Zellen von 31/3 - 186/3 haben geringfügigen Granulozytenanteil. Der Anteil der kleinen Lymphozyten liegt zwischen 50 % und 86 %. Große Lymphozyten kommen 5 Mal bis 25 % vor und bis auf Probe 43 haben alle Proben Plasmazellanteile bis zu 5 %. Der Anteil der

monozytär/histiozytären Zellen liegt zwischen 10 % und 37 %.

2 Liquorproben (Nr. 50, 51) stammen von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose. Die Proben haben normale Gesamtzellzahl bis 12/3 Zellen, erhöhte Granulozytenzahl mit 44 % und 26 %, niedrigem Anteil kleiner Lymphozyten mit 26 % und 12 % und großer Lymphozyten mit 8 % und 5 %; keine Plasmazellen und einen Anteil von monozytär/histiozytären Zellen von 22 % und 57 %.

6 Liquorproben (Nr. 52 - 57) stammen von Patienten nach neurochirurgischen Eingriffen mit Bandscheibenoperationen (52 - 55), Liquorfisteloperation (56) und LWK - Fraktur (57). Es lag keine Entzündung der Meningen oder des ZNS vor. Die Veränderungen im Liquor sind Ausdruck einer Reizantwort auf den operativen Eingriff. Bei den 6 Proben findet sich eine Pleozytose von 38/3 bis 580/3 Zellen. Der Granulozytenanteil geht von 0 bis 87 %, der Anteil der kleinen Lymphozyten von 1 % bis 60 %, große Lymphozyten finden sich in 4 Proben bis 10 %, Plasmazellen in 2 Proben bis 3 %; der Anteil der monozytär/lymphozytären Zellen liegt zwischen 5 % und 89 %.

9 Liquorproben stammen von Patienten mit malignen Erkrankungen des ZNS. In keiner der Proben fanden sich Tumorzellen. Von den 9 Proben waren 3 (58 - 60) von Patienten mit malignen Lymphomen mit spinaler Symptomatik. Diese Proben hatten Gesamtzellzahlen von 4/3 bis 38/3. Das Differentialzellbild zeigte nur geringe pathologische Veränderungen. So lag der Anteil der kleinen Lymphozyten bei Probe 59 mit 37 % etwas niedrig, große Lymphozyten kamen bis 8 % vor und 1 % Plasmazellen fanden sich in Probe 60.

Von den 9 Proben waren 6 (61 - 66) von Patienten mit Malignomen mit cerebraler Symptomatik, davon Probe 66 von einem Patienten mit Plasmocytom ohne Aussaat in den Liquorraum, mit Herden im Schädel, Wirbelsäule und Beckenknochen. Die Gesamtzellzahl schwankt bei den Proben sehr: 1/3 bis 216/3 Zellen. Der Granulozytenanteil liegt zwischen 0 und 70 %, der Anteil der kleinen Lympho-

zyten zwischen 10 % und 62 %. Große Lymphozyten kommen 2 Mal bis 6 %, Plasmazellen ein Mal mit 1 % vor. Der Anteil der monozytär/histiozytären Zellen liegt zwischen 8 % und 61 %.

7 Liquorproben (67 - 73) stammen von Patienten mit Krankheiten, die selten vorkommen oder keine rein neurologischen Erkrankungen sind: Periphere Facialislähmung ohne Liquorpleozytose (67, 68), Arachnitis (69), meningeale Reaktion nach Otitis media (7o), Sepsis (71), Tetraspastik unbekannter Genese (72, 73). Entsprechend unterschiedlich sind die Zellbilder. Die Gesamtzellzahl ist nur in Probe 69 und 70 merklich erhöht. Bei der Arachnitis herrscht ein lymphozytäres Zellbild vor mit 1 % Plasmazellen. Die anderen Zellbilder zeigen kein typisches Überwiegen einer Zellart.

6 Liquorproben (74 - 79) stammen von Patienten ohne meningeale Erkrankung, denen Liquor zum Ausschluß von entzündlichen u.a. Krankheiten entnommen wurde. Die Gesamtzellzahl geht in einer Probe bis 16/3, sonst bis 6/3 Zellen. Granulozyten und Plasmazellen kommen nicht vor. Es überwiegen kleine Lymphozyten mit 52 % - 83 % und die monozytär/histiozytären Zellen mit 16 % - 48 %; in 4 Proben finden sich große Lymphozyten bis 8 %.

Tab. 1 Liquorproben aus der Routinediagnostik

Diagnose	Probe-Nr.	Ges.Zell-zahl	Neutr. Gran	kleine Ly	große Ly	Pla	Mono/Histio
		x/3	%	%	%	%	%
Subarachnoidal-blutung	1	398	67	29	2	-	2
	2	65	21	26	24	-	30
	3	63	76	9	3	2	10
	4	49	3	61	15	-	21
	5	46	-	73	5	2	20
	6	4	-	60	4	-	36
Ischämischer Insult	7	5	16	24	4	-	56
	8	5	25	20	35	-	20
	9	19	1	54	15	1	29
Eitrige Meningitis	10	4976	64	4	-	-	32
	11	2320	67	-	12	-	21
	12	1120	51	2	15	-	32
	13	187	44	21	2	-	33
	14	90	-	74	8	-	18
	15	19	-	33	6	-	64
tuberc. Meningitis	16	1760	53	18	10	1	18
chron. Meningitis	17	5	-	40	4	1	54
	18	6	-	59	5	-	36

Diagnose	Probe-Nr.	Ges.Zell-zahl x/3	Neutr. Gran %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Mono/Histio %
virale Meningitis	19	1280	50	27	10	1	12
	20	272	-	49	30	3	18
	21	208	1	53	10	-	36
	22	127	12	51	13	1	23
	23	20	-	72	-	-	28
	24	17	-	73	-	-	27
Polyradiculitis	25	3	-	73	2	-	25
	26	64	5	90	-	-	5
	27	71	-	82	-	1	17
multiple Sklerose	28	13	-	61	22	3	14
	29	13	1	56	9	-	34
	30	7	1	68	-	-	31
	31	4	1	32	2	-	65
	32	12	-	43	3	-	54
	33	13	-	67	5	-	28
	34	24	-	67	7	1	25
	35	20	-	65	-	-	35
	36	19	-	75	-	-	25
	37	19	28	60	2	2	8
	38	29	16	68	-	2	14
	39	30	-	68	9	2	21

Diagnose	Probe-Nr.	Ges.Zellzahl x/3	Neutr. Gran %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Mono/Histio %
multiple Sklerose	40	25	13	70	2	1	13
	41	45	3	47	13	4	33
	42	56	-	86	-	-	14
	43	31	-	85	4	1	10
	44	155	-	72	11	4	13
	45	32	5	56	25	2	12
	46	67	1	75	6	5	12
	47	36	-	50	19	1	30
	48	47	2	60	-	1	37
	49	186	-	84	-	1	15
Amyotrophe Lateralsklerose	50	7	44	26	8	-	22
	51	12	26	12	5	-	57
Zustand nach Bandscheiben-OP	52	38	1	6	4	-	89
	53	101	-	60	10	3	27
	54	310	71	18	6	-	5
	55	580	87	1	6	2	9
Liquorfistel OP	56	150	30	55	-	-	15
LWK - Fraktur	57	110	46	15	-	-	39

Diagnose	Probe-Nr.	Ges.Zell-zahl x/3	Neutr. Gran %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Mono/Histio %
Malignome							
Extradurale Lymphome mit spinaler Symptomatik	58	4	-	68	6	-	26
	59	23	-	37	8	-	55
	60	38	-	67	5	1	27
Malignome mit cerebraler Symptomatik							
TU bedingter Hirnprolaps	61	1	2	58	4	-	36
Medulloblastom	62	10	16	40	-	-	44
Metastasen von Mamma-Carcinom	63	29	70	10	-	-	20
Hypophysen TU	64	49	-	62	6	-	32
Frontal-Hirn-TU	65	216	9	29	-	1	61
Plasmocytom mit cerebraler Symptomatik	66	3	47	43	-	-	8

Diagnose	Probe-Nr.	Ges.Zell-zahl x/3	Neutr. Gran %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Mono/Histio %
periphere Facialis-	67	5	-	30	3	-	67
lähmung	68	8	1	29	2	-	68
Arachnitis	69	43	3	82	3	-	12
meningeale Reaktion auf Otitis media	70	98	-	59	14	1	27
Sepsis	71	18	9	27	1	-	63
Tetraspastik unbekannter Genese	72	15	1	35	7	-	57
	73	4	34	25	3	-	38
Proben mit normaler Zellzahl ohne meningeale Erkrankung							
okulare Myositis	74	3	-	56	-	-	44
M.Boeck ohne meningeale Bet.	75	2	-	83	1	-	16
chron.Bromismus bei depress.Verstim.	76	6	-	69	5	-	26
Ausschluß von kran. Metastasen	77	1	-	52	-	-	48
Ausschluß einer	78	16	-	68	4	-	28
kindlichen Meningiosis leucämica	79	5	-	60	8	-	32

3. Liquorproben von entzündlichen Erkrankungen

a) Virusinfektion (Tab. 2 und 3)

35 Liquorproben stammen von 7 Patienten mit Meningitiden bzw. Enzephalitiden mit gesicherter oder wahrscheinlicher viraler Genese. Bei 4 Fällen (1 - 4) liegt eine Coxsackie-Virus-Infektion, bei 3 Fällen (5 - 7) eine Herpes-simplex-Virus-Infektion vor.

Fall 1 - 4: Die Gesamtzellzahl ist mit 232/3 - 752/3 Zellen bei der Erstpunktion für Virusmeningitis typisch. In Fall 1 steigt sie nach 14 Tagen auf 4o2/3 Zellen, in Fall 3 nach 8 Tagen auf ungewöhnlich hohe 1920/3 Zellen an. In Fall 1 ist nach 1 1/2 Monaten noch keine Normalisierung der Zellzahl (222/3) erreicht, während in Fall 3 nach 1 1/2 Monaten mit 45/3 Zellen nur noch eine leichte Pleozytose vorliegt. Bei Fall 2 und 4 nimmt die Gesamtzellzahl kontinuierlich bis zur Normalisierung ab. In Fall 2 sinkt in 6 Tagen die Gesamtzellzahl von 440/3 Zellen auf 1/3 Zellen. In Fall 4 werden zur Normalisierung der Gesamtzellzahl von 752/3 zu 24/3 Zellen 4 Monate benötigt und erst nach einem halben Jahr wird eine Zahl von 2/3 Zellen erreicht.

In allen 4 Fällen treten Granulozyten in niedrigen Prozentanteilen auf (bis 8 %). Nur in Fall 2 werden an den ersten beiden Punktionsdaten 52 % und 86 % erreicht. Kleine Lymphozyten kommen vorwiegend in Prozentzahlen von 50 % bis 90 % vor, wobei in Fall 2, 3, 4 die hohen Anteile in der Spätphase der Erkrankung erreicht werden, in Fall 1 in der Akutphase bei 402/3 Zellen. In Fall 2 liegen die kleinen Lymphozyten in der granulozytären Phase am 1. und 2.Tag bei 7 % und 5 %. Große Lymphozyten treten in allen 4 Fällen auf. Hohe Prozentanteile (bis 32 %) werden bei Pleozytose der Gesamtzellen erreicht. Hier treten die großen Lymphozyten gemeinsam mit Plasmazellen auf, sehr deutlich in Fall 3. In Fall 2 mit nur kurz dauernder Pleozytose steigen die großen Lymphozyten nur geringfügig an (1 %; 9 %), Plasmazellen kommen nicht vor.

In allen 4 Fällen liegen die Monozyten anfangs bei 22 % - 39 %, sinken während des Krankheitsverlaufs auf 6 % - 9 % und steigen am Ende auf 10 % - 28 %. Makrophagen finden sich vereinzelt bis 6 %.

Abb. 2 Ergebnisse der Zelldifferenzierung an Liquorproben von viralen Meningitiden. Jeder Punkt entspricht dem prozentualen Anteil des jeweiligen Zelltyps in einer Liquorprobe.
Abkürzungen: PLA = Plasmazellen, grLy = große Lymphozyten, klLy = kleine Lymphozyten, Gran = Neutrophile Granulozyten

Fall 5 - 7: Typisch für Viruserkrankungen erreicht in diesen Fällen die Gesamtzellzahl keine Extremwerte, sondern bleibt immer weit unter 1000/3 Zellen. Die Gesamtzellzahl zeigt einen schubweisen Verlauf der 3 Krankheitsfälle. In Fall 5 steigt die Gesamtzellzahl von 131/3 Zellen am 1.Tag auf 664/3 Zellen am 4.Tag, um sich dann in einem Monat auf 11/3 Zellen zu normalisieren. In Fall 6 sinkt die Zellzahl in einem Monat von 96/3 Zellen auf 22/3 Zellen und steigt nach 3 Monaten auf 46/3 Zellen. In Fall 7 steigt die Gesamtzellzahl am 2.Tag von 37/3 auf 105/3, nach 16 Tagen von 27/3 über 59/3 auf 85/3.

Granulozyten treten in Fall 5 ein Mal nennenswert mit 13 % auf, in Fall 7 zwei Mal mit 44 % und 49 % parallel mit der Erhöhung der Gesamtzellzahl.

In den 3 Fällen zeigt sich ein ausgeprägtes lymphozytäres Zellbild von 60 % - 90 % kleinen Lymphozyten, die nur in den beiden Proben erhöhter Granulozytenzahl vermindert sind. Die großen Lymphozyten erreichen mit einer Ausnahme (14 % in Fall 5, 1.Punktion) höchstens 6 %.Plasmazellen kommen überhaupt nicht vor.

Der Monozytenanteil liegt zwischen 7 % und 30 % und verhält sich komplementär zum Anteil der kleinen Lymphozyten. Makrophagen treten nur vereinzelt und unregelmäßig auf.

Die prozentualen Anteile von kleinen und großen Lymphozyten und Plasmazellen sind in Abb. 2 dargestellt. Die Granulozyten waren für diese graphische Darstellung zu selten vertreten.

Die kleinen Lymphozyten haben eine Streubreite von 30 % bis über 90 %. Der Gipfel liegt zwischen 80 % und 90 %, die in 19 von 35 Proben erreicht werden. Bei 27 von 35 Proben liegt der Anteil der kleinen Lymphozyten zwischen 60 % und 90 %.

Große Lymphozyten kommen insgesamt seltener vor. Ihr Häufigkeitsgipfel liegt bei 6 % bis 10 % bei 18 von 25 Proben.

Plasmazellen finden sich nur in 10 Proben, in denen sie 1 % - 3 % erreichen.

Tab. 2 Liquorproben von Coxsackie - Virus - Infektionen

Fall Nr.	Punktionsdatum	Gesamtzellzahl x/3	Neutr. Granulo. %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Monoz. %	Makro. %
1	21. 8.74	232	2	52	19	3	22	2
	29. 8.74	93	-	73	9	2	16	-
	5. 9.74	402	-	78	12	1	9	-
	18. 9.74	210	2	51	21	-	24	2
	2.10.74	222	-	47	32	3	17	1
2	13. 2.74	440	52	7	1	-	39	1
	14. 2.74	124	86	5	-	-	9	-
	15. 2.74	18	7	38	9	-	41	5
	18. 2.74	1	-	90	-	-	10	-
	12. 3.74	13	-	72	-	-	28	-
3	14. 3.77	248	7	54	9	1	27	2
	22. 3.77	1920	-	70	26	3	1	-
	28. 3.77	1120	-	71	21	1	6	1
	3. 5.77	45	-	80	4	-	16	-
4	3. 9.73	752	-	49	9	3	33	6
	13. 9.73	524	-	60	12	3	20	5
	27. 9.73	462	-	84	7	1	8	-
	1o.12.73	24	8	82	4	-	6	-
	2. 4.74	2	-	90	-	-	1C	-

Fall Nr.	Punktions datum	Gesamt-zellzahl x/3	Neutr. Granulo. %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Monoz. %	Makro. %
5	5. 2.74	131	2	56	14	-	28	-
	8. 2.74	664	-	77	1	-	21	1
	11. 2.74	334	-	91	1	-	7	1
	4. 3.74	11	13	71	3	-	12	-
	19. 4.74	6	-	88	-	-	12	-
6	9. 9.76	96	-	87	4	-	8	1
	22. 9.76	75	-	85	6	-	8	1
	14.1o.76	22	-	76	4	-	19	1
	12.11.76	46	-	92	-	-	8	-
7	11.11.74	37	-	89	1	-	10	-
	12.11.74	105	2	68	-	-	30	-
	14.11.74	96	44	31	5	-	20	-
	18.11.74	27	-	59	1	-	39	1
	22.11.74	59	2 EOS,49	41	-	-	8	-
	27.11.74	85	-	90	1	-	9	-
	10.12.74	45	-	81	-	-	19	-

b) Meningitis tuberculosa (Tab. 4)

100 Liquorproben stammen von 20 Patienten mit Meningitis tuberculosa.
In der Frühphase der Krankheit sind die Liquorproben in kurzen Zeitabständen entnommen. In 12 Fällen liegt die Gesamtzellzahl in den ersten beiden Krankheitswochen über 1000/3 (1160/3 - 3528/3 Zellen), in den anderen Fällen zwischen 60/3 - 752/3. Dabei steigt die Gesamtzellzahl häufig (Fall 5, 7, 8, 10, 14) von einem niedrigeren Ausgangswert in den ersten 14 Tagen auf die genannten Höchstwerte. Im weiteren Verlauf nehmen die Zellen meist kontinuierlich ab (14 Fälle) oder zeigen einen schubweisen Verlauf (Fall 4, 18). Eine Normalisierung der Gesamtzellzahl (weniger als 40/3) wird, wenn überhaupt, entweder rasch nach 4 bis 6 Wochen wie in Fall 5, 9, 10, 20 oder erst nach Monaten wie in Fall 4, 11, 15, 16 und 18 erreicht.

Der Anteil der Granulozyten steigt in 14 Fällen in der Anfangsphase der Krankheit auf 20 % - 90 %. In 6 Fällen (4, 7, 8, 10, 11,15) tritt anfangs keine nennenswerte Granulozytenerhöhung auf. Im weiteren Krankheitsverlauf sinkt entweder der Granulozytenanteil kontinuierlich auf Null % (z.B. 3, 5, 13), erreicht erst über eine nochmalige Erhöhung die Normalzahl (4, 18), oder behält stetig eine gewisse Höhe (1, 6, 9), die auch nach langer Krankheitsdauer noch nicht verschwunden ist. Die hohen Werte der Granulozyten sind oft nicht mit besonders hohen Gesamtzellzahlen gekoppelt (1, 7, 8, 9, 18). Der Anteil der kleinen Lymphozyten hat eine große Streubreite. Er liegt zwischen 6 % und 95 %. Er ist bei hoher Granulozytenzahl meist niedrig und erreicht Höchstwerte bei sehr niedriger Granulozytenzahl (Fall 3, 13). Hohe Lymphozyten kommen auch bei sehr hohen Gesamtzellzahlen vor. Im Fall 8 haben die kleinen Lymphozyten am 22. 1o. 76 einen Anteil von 77 % bei 2720/3 Zellen. In diesem Fall und in Fall 7, 10, 11, 15 findet sich ein ausgeprägtes lympho-

zytäres Zellbild während des ganzen Krankheitsverlaufes. Sonst sind die Anteile der kleinen Lymphozyten in der ersten Krankheitsphase erniedrigt (bis 6 %) und liegen in der Spätphase bei 60 % - 90 %.

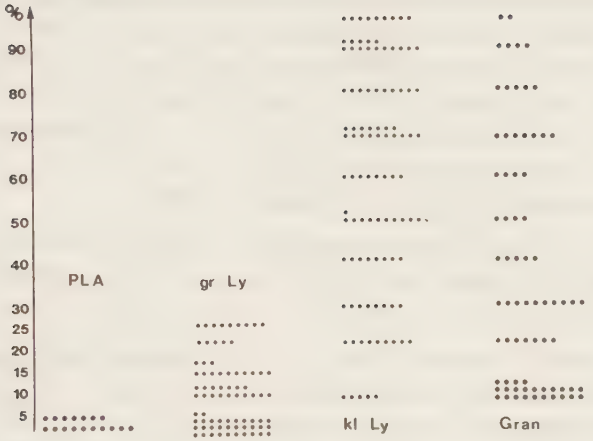

Abb. 3a Meningitis tuberculosa
Legende siehe Abb. 2

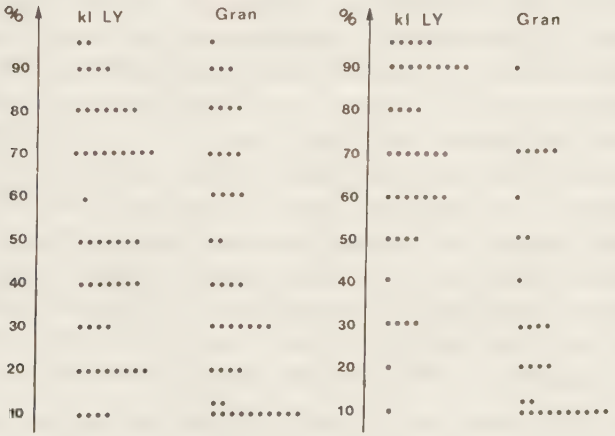

Abb. 3 b Meningitis tuberculosa - Krankheitsverlauf in den ersten 14 Tagen.
Legende siehe Abb. 2

Abb. 3 c Meningitis tuberculosa - Krankheitsverlauf später als 14 Tage
Legende siehe Abb. 2

Große Lymphozyten kommen in allen Fällen von 1 % bis 35 % vor. Eine Häufung in der Früh- oder Spätphase zeigt sich nicht. Sowohl anfangs (Fall 4, 5, 6, 7, 10) wie im weiteren Verlauf (Fall 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10) treten große Lymphozyten von 10 % bis 25 % auf. Man kann Einzelfälle unterscheiden, die über einen ausgeprägten Anteil großer Lymphozyten (3, 6, 7, 16, 19) oder nur einen geringen Anteil verfügen (12, 13).

Plasmazellen treten unregelmäßig in den verschiedenen Fällen, im Einzelfall (7, 10, 14, 16) sehr konstant von 1 % - 8 % auf.

Die Monozytenanteile sind in allen Fällen die ganze Krankheitsdauer recht niedrig (1 % - 25 %). Nur in 6 von 100 Proben werden Anteile von 30 % - 50 % erreicht. Makrophagen treten ganz unregelmäßig von 1 % - 8 % auf.

Von den 100 Liquorproben von Patienten mit Meningitis tuberculosa wurde die Häufigkeitsverteilung der Prozentanteile von Plasmazellen, großen und kleinen Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten graphisch dargestellt (Abb. 3a). Plasmazellen kommen nur in 17 von 100 Proben bis 5 % Anteil vor. Große Lymphozyten sind recht häufig und ihr Anteil liegt in 44 von 100 Proben zwischen 10 % und 25 %. Hohe Anteile von 20 % bis 25 % werden 14 Mal erreicht. Die Anteile von kleinen Lymphozyten zeigen eine breite Streuung; nahezu alle Prozentanteile kommen vor, der Hauptanteil liegt jedoch zwischen 70 % und 95 %. Auch die Anteile der neutrophilen Granulozyten sind breit gestreut. Sehr hohe Anteile (60 % - 95 %) kommen in 22 Proben vor.

Die Zellanteile der kleinen Lymphozyten und der Granulozyten in Liquorproben der ersten 14 Krankheitstage und in Liquorproben der späteren Krankheitsphase der TB-Meningitis wurden getrennt graphisch dargestellt (Abb. 3 b u. 3 c). In der Frühphase kommen besonders oft sehr niedrige Anteile kleiner Lymphozyten vor, wie sie in der Spätphase nur noch selten vorkommen. Alle Prozentanteile von Granulozyten finden sich in der

Frühphase, doch auch in der Spätphase finden sich noch in 9 von 47 Liquorproben Granulozytenanteile von 50 % - 90 % und in 30 von 47 Liquorproben treten in dieser Phase der TB-Meningitis Granulozyten auf.

Tab. 4 Liquorproben von TB - Meningitiden

Fall Nr.	Punktions-datum	Eos %	Neutr. %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Mono %	Makro %	Ges. Zellzahl %
1	22. 4.77	-	29	6	12	-	53	-	2176
	26. 4.77	-	63	19	5	-	13	-	2128
	28. 4.77	-	73	20	6	-	1	-	856
	3. 5.77	-	71	16	11	-	2	-	748
2	27. 5.78	-	25	64	6	-	5	-	270
	29. 5.78	-	28	46	1	-	25	-	164
	1. 6.78	-	1	76	8	-	15	-	204
	5. 6.78	-	2	70	17	1	10	-	130
	12. 6.78	-	5	79	2	-	14	-	120
3	25.10.75	-	75	19	3	-	3	-	1160
	31.10.75	-	31	62	-	-	7	-	304
	11.11.75	-	36	38	23	-	3	-	214
	16.12.75	-	1	85	11	-	3	-	181
	23. 2.76	-	2	66	20	-	12	-	63
4	16. 4.74	1	9	62	23	-	3	2	1904
	16. 5.74	-	18	73	-	-	9	-	175
	11. 6.74	-	88	6	-	-	6	-	3528
	18. 6.74	-	11	49	5	1	25	9	956
	31. 7.74	-	2	96	-	-	2	-	123
	29.11.74	-	-	69	25	-	4	2	33
	30. 1.75	-	5	84	3	-	7	1	37

Fall Nr.	Punktionsdatum	Eos %	Neutr. %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Mono %	Makro %	Ges. Zellzahl %
5	6.12.77	-	30	13	21	3	32	1	192
	11.12.77	-	39	42	10	-	9	-	3072
	19.12.77	-	-	84	-	-	16	-	210
	29.12.77	-	-	77	-	-	16	7	24
	18. 1.78	-	-	88	-	-	12	-	34
6	24.12.74	-	38	33	11	-	18	-	848
	27.12.74	-	7	37	14	-	42	-	624
	8. 1.75	-	-	91	3	-	5	1	292
	4. 2.75	-	39	31	13	-	17	-	400
	24. 2.75	-	67	22	1	-	10	-	864
7	23. 2.77	2	11	64	14	3	6	-	704
	24. 2.77	-	2	70	20	8	-	-	1644
	28. 2.77	-	-	87	10	1	2	-	632
	9. 3.77	-	-	95	-	-	1	4	256
	13. 4.77	-	-	83	14	-	2	1	74
8	19.10.76	-	-	77	23	-	-	-	150
	22.10.76	-	2	77	-	-	18	3	2720
	27.10.76	-	-	79	13	-	5	3	1308
	9.11.76	-	-	65	-	-	20	15	288
	23.11.76	-	-	62	25	-	4	9	214
	21.12.76	-	-	77	19	-	1	3	118
	7. 2.77	2	70	17	2	-	9	-	260

Fall Nr.	Punktions-datum	Eos %	Neutr. %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Mono %	Makro %	Ges. Zellzahl %
9	18. 8.77	-	17	70	9	-	4	-	336
	22. 8.77	-	22	33	13	-	18	14	232
	7. 9.77	-	44	45	2	-	9	-	300
	9. 9.77	-	68	27	-	-	5	-	273
	13. 9.77	-	2	60	20	-	18	-	194
	26. 9.77	-	28	48	-	-	12	12	14
10	1. 3.76	-	-	81	6	-	13	-	664
	3. 3.76	-	-	63	35	1	1	-	996
	8. 3.76	-	2	86	6	1	5	-	1236
	28. 4.76	-	-	72	12	-	16	-	40
11	21. 7.77	-	-	49	30	-	16	5	246
	26.10.77	-	1	87	-	-	12	-	21
	30.11.77	-	-	53	3	-	44	-	32
12	18. 1.74	-	84	11	1	-	4	-	752
	21. 1.74	-	63	23	2	1	11	-	275
	23. 1.74	-	85	9	1	-	4	1	582
	30. 1.74	-	95	3	-	-	2	-	1324
	20. 2.74	-	69	23	2	-	6	-	286

Fall Nr.	Punktionsdatum	Eos %	Neutr. %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Mono %	Makro %	Ges. Zellzahl %
13	18. 8.74	-	76	9	-	-	15	-	1190
	11. 9.74	-	41	49	3	1	6	-	106
	24. 9.74	-	1	93	6	-	-	-	49
	16.10.74	-	2	54	7	-	19	18	230
14	22. 3.77	-	67	28	5	-	-	-	1536
	28. 3.77	-	67	13	5	1	13	1	3104
	4. 4.77	-	51	47	2	-	-	-	1936
	12. 4.77	-	68	23	7	1	1	-	1792
	13. 5.77	1	29	47	15	3	5	-	382
15	2. 2.76	-	-	44	30	-	22	4	1450
	5. 2.76	-	2	78	13	-	6	-	1280
	11. 2.76	-	9	85	-	-	5	1	346
	2. 6.76	-	-	69	1	-	30	-	109
	28. 7.78	-	-	84	1	-	15	-	16
16	23. 7.77	-	77	11	1	1	10	-	448
	25. 7.77	-	46	29	10	-	15	-	160
	27. 7.77	-	54	25	4	1	16	-	380
	3. 8.77	-	3	81	10	1	-	5	318
	21. 9.77	-	1	69	21	2	7	-	22

Fall Nr.	Punktions-datum	Eos %	Neutr. %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Mono %	Makro %	Ges. Zellzahl %
17	11. 4.75	-	53	18	10	1	18	-	1760
18	6. 9.76	-	2	94	2	-	2	-	59
	15. 9.76	-	57	33	3	-	7	-	60
	20. 9.76	-	60	34	2	-	3	1	220
	13.10.76	-	6	87	6	-	-	1	41
	22.10.76	-	-	85	-	-	10	5	121
	2.11.76	-	44	53	2	-	1	-	620
	8.11.76	-	19	60	9	-	8	4	32
	22.11.76	-	-	96	3	-	1	-	54
	4. 1.77	-	28	67	1	-	4	-	41
	24. 1.77	-	-	95	-	-	5	-	2
19	16.12.75	-	20	49	23	-	8	-	1232
	17.12.75	-	23	65	4	-	8	-	1100
	22.12.75	-	12	58	24	1	5	-	1360
	28. 1.76	-	-	82	7	-	11	-	324
	17. 2.76	-	2	70	5	-	23	-	276
20	8. 4.77	-	90	-	-	-	10	-	640
	15. 4.77	-	21	36	13	1	28	1	23
	10. 5.77	-	-	55	-	-	45	-	8
	31. 5.77	-	1	52	-	-	47	-	7

c) Multiple Sklerose (Tab. 5)

Von 35 Patienten mit multipler Sklerose wurde je 1 Liquorprobe untersucht.

15 Proben (1 - 15) haben eine Gesamtzellzahl von weniger als 15/3, 8 Proben (16 - 23) 16/3 - 30/3 und 12 Proben (24 - 35) 32/3 - 155/3.

Granulozyten treten in den ersten beiden Fallgruppen sehr selten und dann nur bis 2 % auf. In der dritten Gruppe kommen in 5 Proben Granulozyten von 1 % - 9 % vor.

Der Anteil der kleinen Lymphozyten liegt in Fall 1 - 15 zwischen 42 % - 84 %, in Fall 16 - 23 zwischen 60 % und 87 % und in Fall 24 - 35 zwischen 46 % - 86 %.

Die großen Lymphozyten erreichen in den Fällen 1 - 15 meist einen Prozentanteil von 2 % - 18 %. Wo sie einen höheren Anteil von 31 % und 22 % (Fall 11, 15) erreichen, treten sie gemeinsam mit Plasmazellen auf. Nur in diesen beiden Fällen von 15 der ersten Gruppe kommen Plasmazellen vor.

In den Proben 16 - 23 kommen große Lymphozyten von 3 % - 16 % vor, und in 7 von 8 Proben Plasmazellen von 1 % - 3 %. In den Proben 24 - 35 kommen große Lymphozyten von 6 % - 25 % vor und in 10 von 12 Proben Plasmazellen von 1 % - 5 %.

Die Monozyten liegen in allen Proben am häufigsten zwischen 10 % und 30 %. In der ersten Gruppe (1 - 15) werden auch Werte von 54 % (Fall 12) und 65 % (Fall 10) erreicht, während in der dritten Gruppe (24 - 35) öfters Werte unter 10 % vorkommen.

Makrophagen sind sehr selten und erreichen Anteile zwischen 1 % und 5 %.

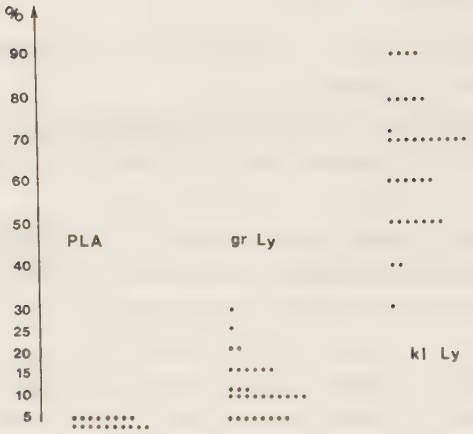

Abb. 4a Multiple Sklerose
Legende siehe Abb. 2

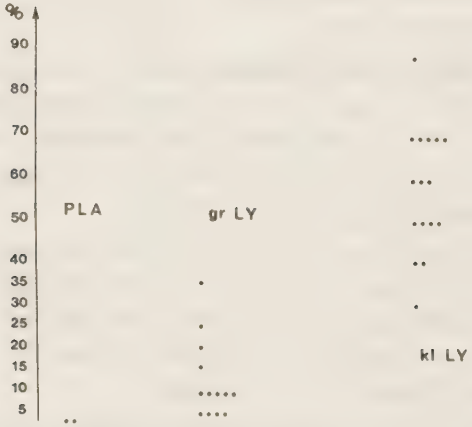

Abb. 4b Multiple Sklerose - Gesamtzellzahl kleiner als 15/3
Legende siehe Abb. 2

Abb. 4c Multiple Sklerose - Gesamtzellzahl größer als 15/3
Legende siehe Abb. 2

Die Häufigkeitsverteilung der prozentualen Anteile von Plasmazellen, großen und kleinen Lymphozyten in Liquorproben von Patienten mit multipler Sklerose ist in Abb. 4a dargestellt.

Plasmazellen kommen in 18 der 35 Liquorproben bis 5 % vor. Große Lymphozyten kommen in allen Proben vor; in 21 von 35 Proben liegt ihr Anteil zwischen 10 % und 20 %. Der Häufigkeitsgipfel der kleinen Lymphozyten liegt deutlich bei 70 %. In 22 von 35 Proben liegt der Anteil der kleinen Lymphozyten zwischen 60 % und 80 %.

Für Liquorproben mit weniger als 15/3 Zellen und mehr als 15/3 Zellen sind die prozentualen Anteile in Abb. 4b und 4c getrennt dargestellt. Dabei zeigt sich, daß in den Proben ohne Pleozytose nur zwei Mal Plasmazellen und große Lymphozyten hauptsächlich zwischen 5 % und 10 % vorkommen; die kleinen Lymphozyten kommen vorwiegend in Anteilen von 50 % - 70 % vor. In den Proben mit mehr als 15/3 Zellen sind Plasmazellen recht häufig (18 Mal), die Anteile der großen Lymphozyten kommen vorwiegend zwischen 10 % und 20 % vor und die Anteile der kleinen Lymphozyten zwischen 70 % und 90 %.

Tab. 5 Liquorproben von multipler Sklerose

Fall Nr.	Ges.Zell-zahl x/3	Neutr. Gran. %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Mono-zyten %	Makro-phagen %
1	11	-	66	18	-	15	-
2	6	-	68	3	-	29	-
3	2	-	52	10	-	38	-
4	11	-	64	8	-	28	-
5	11	2	69	11	-	13	5
6	8	-	84	3	-	13	-
7	11	2	42	-	-	51	5
8	14	-	44	8	-	48	-
9	4	-	53	9	-	38	-
10	4	1	32	2	-	65	-
11	8	-	45	31	3	21	-
12	12	-	43	3	-	54	-
13	13	1	56	9	-	34	-
14	7	1	68	-	-	31	-
15	13	-	61	22	3	14	-
16	23	-	64	3	-	33	-
17	17	-	85	8	2	5	-
18	29	-	60	16	2	22	-
19	20	1 Eos	66	16	1	16	-
20	16	-	87	5	1	7	-
21	30	-	68	9	2	21	-
22	24	-	67	7	1	25	-

Fall Nr.	Ges. Zell-zahl %	Neutr. Gran. %	kleine Ly %	große Ly %	Pla %	Mono-zyten %	Makro-phagen %
23	19	-	75	-	-	25	-
24	51	9	46	17	3	21	4
25	32	-	83	11	2	4	-
26	34	-	73	16	2	9	-
27	54	-	81	11	1	7	-
28	43	1	74	11	2	10	2
29	65	-	67	9	-	23	1
30	56	-	86	-	-	14	-
31	155	-	72	11	4	13	-
32	36	-	50	19	1	30	-
33	32	5	56	25	2	12	-
34	67	1	75	6	5	13	-
35	45	3	47	13	4	33	-

d) multiple Sklerose vor und nach intrathekaler Injektion von Alexan^{R} (Tab. 6)

Von 20 Patienten mit multipler Sklerose wurden Liquorproben vor und 4 - 6 Wochen nach einer intrathekalen Alexaninjektion untersucht.

Die Gesamtzellzahl ging von einer Pleozytose von mehr als 15/3 in 9 Fällen auf Normalzahl zurück: Fall 1, 4, 5, 6, 9, 10, 14, 15, 19. In 2 Fällen blieb die Pleozytose erhalten (Fall 2, 3), in einem Fall (20) nahm die Zellzahl von 16/3 auf 30/3 zu. In den Fällen ohne Pleozytose veränderte sich die Gesamtzellzahl durch die Behandlung nicht.

Granulozyten kamen selten vor. Sie traten in Fall 4, 6, 10, 13, 16, 19 und 20 nach der intrathekalen Behandlung bei normaler Gesamtzellzahl auf. In Fall 10 erreichten die Granulozyten bei einer 2.Punktion in längerem Abstand zur Behandlung bei 8/3 Gesamtzellen einen Anteil von 48 %.

Der Anteil der kleinen Lymphozyten nahm in 9 Fällen von 42 % - 67 % auf Anteile von 70 % - 90 % zu, besonders deutlich in Fällen, bei denen die Gesamtzellzahl vor der Behandlung erhöht und nachher normal war (Fall 1, 9, 10). In den Fällen mit anhaltender Pleozytose (2, 3) nahm der Anteil der kleinen Lymphozyten ab. Lag der Makrophagenanteil höher (5 % - 12 %), war der Anteil der kleinen Lymphozyten ebenfalls niedriger (40 % - 60 %) wie in Fall 3, 11, 13, 14, 16, 17.

Die großen Lymphozyten lagen vor der Behandlung meist zwischen 8 % und 17 %, nahmen nach der Behandlung ab, bei Normalisierung der Gesamtzellzahl konnten sie auch völlig verschwinden. Plasmazellen verhielten sich den großen Lymphozyten ähnlich. In 9 Fällen (alle mit Pleozytose) kamen Plasmazellen zwischen 1 % und 3 % vor. Bei Normalisierung der Gesamtzellzahl verschwanden sie. In Fall 2 und 3 mit anhaltender Pleozytose blieben große Lymphozyten und Plasmazellen erhöht.

Die Monozyten zeigten keinen einheitlichen Trend. Sie

konnten sowohl vor, wie nach der Behandlung höher sein.

Makrophagen traten nach der Behandlung mit einem Anteil von 4 % - 12 % auf.

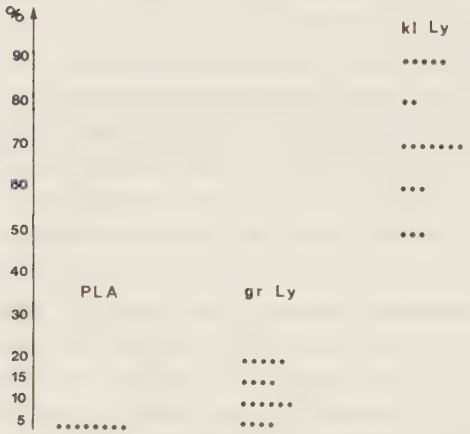

Abb.5a Multiple Sklerose vor intrathekaler Injektion von Alexan^{R}.
Legende siehe Abb. 2

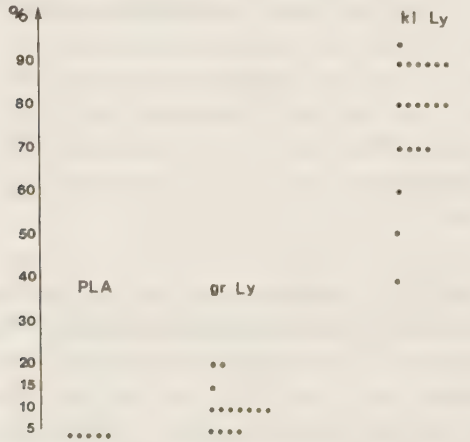

Abb. 5b Multiple Sklerose nach intrathekaler Injektion von Alexan^{R}.
Legende siehe Abb. 2

In Abb. 5a und 5 b sind die verschiedenen prozentualen Anteile von Plasmazellen, großen und kleinen Lymphozyten in den Liquorproben von Patienten mit multipler Sklerose vor und nach einer intrathekalen Injektion von Alexan^{R} dargestellt. Vor der Behandlung kommen 8 Mal Plasmazellanteile bis 5 % vor. Große Lymphozyten sind häufig, ihr Prozentanteil liegt in 15 von 19 Proben zwischen 10 % und 20 %. Die Anteile der kleinen Lymphozyten haben einen Häufigkeitsgipfel bei 70 %. Nach der Behandlung treten Plasmazellanteile 5 Mal bis 5 % auf. Große Lymphozyten erscheinen insgesamt weniger oft und ihre meisten Prozentanteile liegen zwischen 5 % und 10 %. Der Häufigkeitsgipfel der Anteile der kleinen Lymphozyten liegt bei 80 %, Anteile unter 70 % sind verschwindend gering.

Liquorproben von multipler Sklerose vor und nach intrathekaler Injektion von Alexan^{R}.

Nr.		Ges.Zell	Neutr.	kleine Ly	große Ly	Pla	Mono	Makro
1	vor	51	9	46	17	3	21	4
	nach	8	1	88	-	-	11	-
2	vor	32	-	83	11	2	4	-
	nach	35	-	75	10	1	13	1
3	vor	23	-	64	3	-	33	-
	nach	24	-	49	7	1	36	7
4	vor	34	-	73	16	2	9	-
	nach	21	-	76	8	2	14	-
	"	15	1	78	10	2	9	-
5	vor	17	-	85	8	2	5	-
	nach	5	-	69	19	2	9	1
	"	17	-	73	10	2	15	-
6	vor	11	-	66	18	-	15	-
	nach	3	3	82	-	-	15	-
7	vor	6	-	68	3	-	29	-
	nach	9	-	54	16	2	28	-
	"	3	-	80	-	-	20	-

Nr.		Ges. Zell	Neutr.	kleine Ly	große Ly	Pla	Mono	Makro
8	vor	2	-	52	10	-	38	-
	nach	7	-	70	-	-	30	-
9	vor	29	-	60	16	2	22	-
	nach	14	-	90	-	-	10	-
10	vor	20	1 Eos	66	16	1	16	-
	nach	3	-	90	-	-	10	-
	"	8	48	42	2	1	7	-
11	vor	11	-	64	8	-	28	-
	nach	10	-	40	4	-	52	4
12	vor	11	2	69	11	-	13	5
	nach	8	2	62	5	-	31	-
13	vor	8	-	84	3	-	13	-
	nach	8	1	56	13	-	25	5
	"	4	-	84	-	-	16	-
14	vor	54	-	81	11	1	7	-
	nach	24	-	71	10	-	18	1
	"	15	-	50	-	-	38	12
15	vor	43	1	74	11	2	10	2
	nach	5	1	73	-	-	26	-

Nr.		Ges.Zell	Neutr.	kleine Ly	große Ly	Pla	Mono	Makro
16	vor	11	2	42	-	-	51	5
	nach	3	12	68	-	-	20	-
	"	10	-	61	10	-	24	5
17	vor	14	-	44	8	-	48	-
	nach	8	-	62	10	-	18	10
18	vor	4	-	53	9	-	38	-
	nach	5	-	80	-	-	20	-
19	vor	65	-	67	9	-	23	1
	nach	9	1	55	18	-	26	-
20	vor	16	-	87	5	1	7	-
	nach	34	1	86	2	1	10	-

IV. D I S K U S S I O N

Im nicht pathologisch veränderten Liquor stellen nach Übereinstimmung aller Autoren die Lymphozyten den Hauptanteil der Liquorzellen. Über die Höhe dieses Anteils werden recht unterschiedliche Angaben gemacht: 70 % - 80 % (Sayk 1960), 5o % - 60 % (Schmidt 1968), 63 % - 99 % (Sörnäs 1972), 50 % - 70 % (Olischer 1973), 70 % - 90 % (Dufresne 1973) und 70 % (Oehmichen 1976). Für die unterschiedlichen Zahlenangaben gibt es mehrere Ursachen. Einige Autoren verwenden voneinander abweichende Nomenklaturen. Andererseits kommen unterschiedliche Aufbereitungs- und Färbemethoden zur Anwendung.

Sayk (1960) beschreibt Befunde von Präparaten, die in den von ihm entwickelten Sedimentkammern angefertigt und bevorzugt nach May-Grünwald/Giemsa gefärbt wurden. Er unterscheidet "kleine und große Lymphozyten mit einem zart bläulichen Zytoplasmasaum hämatogener Herkunft" und "leptomeningeale Lymphozyten", deren Plasma sich intensiv anfärbt und deren Zellkerne gleichmäßig gekörnt sind.

Schmidt (1968) wertet ebenfalls Sedimentkammerpräparate aus. Er faßt alle "eindeutig als Lymphozyten anzusprechende Zellen einschließlich der lymphoiden Zellelemente" unter dem Oberbegriff Lymphozyten zusammen. Ähnlich wie Sayk beschreibt Schmidt (1968) kleine Lymphozyten mit dichter Kernstruktur und angedeutetem Plasmasaum und Lymphoidzellen mit dichtem, grobscholligen Kern und blaßblauem Zytoplasma, die beide hämatogenen Ursprungs sind. Die leptomeningeale Lymphozyten erscheinen nach Schmidt sehr variabel mit unscharfen Zellrändern und unterschiedlicher Tönung des Plasmas. Beide Autoren (Sayk 1960, Schmidt 1968) unterscheiden auch zwischen hämatogenen und leptomeningealen Monozyten. In der neueren Literatur (Peiffer und Schwarze 1971, Oehmichen 1976) wird die hämatogene Herkunft der im Liquor cerebrospinalis suspendierten Lymphozyten und Monozyten als gesichert angesehen.

Dufresne (1973) verwendet unterschiedliche Aufbereitungs- und Färbemethoden, vorwiegend jedoch das Filtrationsverfahren und die May-Grünwald/Giemsa-Färbung. Das Filtrationsverfahren ermöglicht verläßlichere Angaben über den prozentualen Anteil einzelner Zellpopulationen weil die Zellverluste ge-

ring gehalten werden. Dagegen ist die Morphologie der Zellen bei diesem Verfahren wesentlich schlechter zu beurteilen als bei Sedimentkammerpräparaten (Kölmel 1978). Dufresne (1973) nennt "kleine runde oder ovale Zellen mit wenig, aber anfärbbarem Zytoplasma und einem chromatinreichen, 1 - 2 Nucleoli enthaltenden Zellkern" Lymphozyten. Er zählt zu den Lymphozyten auch "Zellen unterschiedlicher Größe mit weniger deutlichen Zellgrenzen und lockerer Struktur".

Oehmichen (1976) bevorzugt die Sedimentationstechnik und die May-Grünwald/Giemsa-Färbung. Er unterteilt die Lymphozyten in kleine Lymphozyten mit dichtem Kern ohne Nucleoli und knappem leicht basophilen Zytoplasma und in Lymphoidzellen oder große stimulierte Lymphozyten. Diese großen stimulierten Lymphozyten haben einen etwas blassen Kern, der Nucleoli enthalten kann. Das Zytoplasma ist basophil, ungleichmäßig blau gefärbt.

Um eine Population von auffällig großen und chromatinreichen Lymphozyten in Liquorproben vor allem von entzündlichen Erkrankungen besser zu charakterisieren, wurde von einer Reihe von Autoren der Begriff Lymphoidzelle, also lymphozytenähnliche Zelle, eingeführt. Sayk (1960) versteht darunter eine "besondere lymphozytäre Zellform, die z.B. bei der TB-Meningitis oder Listeriose auftritt". Lymphoidzellen sind zwei- bis viermal größer als Lymphozyten, ihr ungleichmäßiges Zytoplasma färbt sich mit May-Grünwald/Giemsa intensiv und der große runde Kern besitzt eine grobkörnige Chromatinstruktur. Spriggs und Boddington (1968) beschreiben Lymphoidzellen als gleiche Zelltypen wie sie in einem hyperplastischen Lymphknoten vorkommen: "Kleine Lymphozyten, größere Lymphozyten, monozytoide Zellen, Makrophagen und Plasmazellen".

Wieczorek et al. (1967) und Schmidt (1973) stellen dagegen die Lymphoidzellen als ein eigenes Zellsystem unter den immunkompetenten Zellen neben die Lymphozyten und die Plasmazellen. Danach gehen von einer kleinen oder großen basophilen Lymphoidzelle eine hell- und eine dunkelplasmatische Zellreihe aus. Zur ersteren gehört die große helle und die kleine helle Lymphoidzelle zur letzteren der lymphoide Plasmoblast und die lymphoide Plasmazelle. Oehmichen (1976) nennt die großen stimulierten Lymphozyten Lymphoidzellen.

Für die lymphozytären Zellformen im Liquor werden also erheblich voneinander abweichende morphologische Kriterien und eine uneinheitliche Nomenklatur angewandt. Auch in den von uns untersuchten Präparaten fanden sich Zellformen, die als "transformierte" oder "stimulierte" Lymphozyten, "Lymphoidzellen" oder "lymphoide" Plasmazellen hätten bezeichnet werden können. In der klinischen Routinediagnostik benötigt man jedoch morphologische Kriterien, mit Hilfe derer sich die Liquorlymphozyten eindeutig charakterisieren lassen. Diese Kriterien sollen auch die in der Literatur beschriebenen Formen beinhalten. Deshalb verzichteten wir auf die Bezeichnung Lymphoidzelle und teilten stattdessen die Lymphozyten in "kleine" und "große" ein. Dabei war die Unterscheidung kleiner Lymphozyt (6 - 10μm groß; Kern rund oder oval, dicht mit Chromatinschollen belegt; Zytoplasma angedeutet vorhanden) - großer Lymphozyt (10 - 20μm groß, Kern rund oder gebuchtet, blaß und gefleckt; Zytoplasma immer deutlich vorhanden, basophil) bei der morphologischen Auswertung ohne Schwierigkeiten möglich. Auch bei wiederholten Zählungen konnten gleichartige Befunde erhoben werden.

Die Morphologie der Plasmazelle im Liquor wird in der Literatur einheitlich beschrieben (Sayk 1960, Greger u. Wieczorek 1966, Péter 1967, Schmidt 1968, Oehmichen 1976, Kölmel 1976). Demnach besitzt die Plasmazelle einen kleinen exzentrisch gelegenen Kern mit einzelnen Chromatinschollen und einem stark basophilen Zytoplasma mit einer perinukleären Aufhellungszone. In dieser Arbeit gingen wir von den gleichen morphologischen Kriterien aus. Die Differenzierung der Plasmazellen von anderen mononukleären Liquorzellen war bei unserer Untersuchung unproblematisch.

In unserer Serie von allen Liquorproben aus der Routinediagnostik eines willkürlich gewählten Zeitabschnitts befanden sich 6 Proben mit nicht pathologisch veränderten Zellzahlen und Differentialzellbildern. Die liquorchemischen Befunde dieser Proben (74 - 79) waren unauffällig. Die Erkrankungen dieser Patienten betrafen nicht den Liquorraum. Diese Proben werden in unserer Untersuchung als Kontrollkollektiv den pathologisch veränderten Proben gegenübergestellt. Wie in der Literatur beschrieben (Schmidt 1968)

treten in diesen "Normalliquor" - Proben keine Granulozyten oder Plasmazellen auf; es überwiegen kleine Lymphozyten und Monozyten; große Lymphozyten sind nicht obligatorisch vertreten, können aber in prozentualen Anteilen unter 10 % auftreten. Letzteres zeigt sich auch in Einzelfällen mit normaler Gesamtzellzahl wie in 2 Fällen mit peripherer Facialisparese (67 - 68), einem Fall mit Sepsis (71), 2 Fällen mit Tetraspastik unbekannter Genese (72 - 73) und 2 Fällen mit amyotrpher Lateralsklerose (50 - 51). In den genannten Einzelfällen finden sich auch keine Plasmazellen. Große Lymphozyten sind also nach unseren Befunden nur in Prozentzahlen über 10 % als pathologisch anzusehen. Plasmazellen sind in jedem Fall ein pathologisches Zeichen (Greger u. Wieczorek 1966, Péter 1967, Kölmel 1978).

In den Liquorproben von Subarachnoidalblutungen war der Granulozytenanteil überproportional im Verhältnis zur Erythrozytenzahl erhöht, was mit den Beobachtungen von Schmidt (1968) übereinstimmt. Diese Leukozyten können demnach nicht alle mit der Blutung eingeschwemmt worden sein. Zusammen mit einer leichten Erhöhung des Anteils großer Lymphozyten und Plasmazellen könnte der Granulozytenanstieg als exsudative Phase einer unspezifischen Reizantwort des Liquorraums gedeutet werden.

In den Liquorproben von unspezifischen Reizsyndromen nach neurochirurgischen Eingriffen waren die Anteile großer Lymphozyten stets im Normbereich. Da ein in solchen Liquorproben häufig erhöhter Granulozytenanteil die Differentialdiagnose zu einem postoperativen Infekt gelegentlich erschwert, könnte die Zählung von großen Lymphozyten insofern eine diagnostische Hilfe sein, als ein erhöhter Anteil dieser Zellpopulation auf entzündliche Prozesse hinweist.

In 3 Liquorproben von ischämischen Insulten fiel besonders das Vorkommen von Granulozyten bei normaler Gesamtzellzahl auf. Dies bestätigt die Aussagen von Sörnäs (1972), der in 70 % der Fälle von ischämischem Hirninfarkt Granulozyten im Liquor beobachtet. Der Anstiege des Granulozytenanteils muß als unspezifische Reizantwort im Liquorraum angesehen werden, da die Leukozyten nicht über eine Blutung in den Liquor eindringen konnten und keine Infektionen vorlagen.

Eine unspezifische Reizantwort läßt sich auch in Zellbildern von Liquorproben von Patienten mit spinalen und cerebralen Malignomen nachweisen. Diese Reizantwort zeigt sich in einer mäßigen Pleozytose mit erhöhtem Granulozytenanteil in den Liquorproben von Frontalhirntumor, Hypophysentumor und Hirnmetastasen eines Mammacarcinoms. Ähnlich den Liquorproben von ischämischen Insulten ist der Granulozytenanteil in den Proben von Patienten mit Medulloblastom und Plasmocytom mit Herden im Schädelknochen ohne cerebrale Aussaat bei normaler Gesamtzellzahl erhöht. In den drei Liquorproben von malignen Lymphomen mit spinaler Symptomatik zeigt das Differentialzellbild keine pathologischen Veränderungen.

Allen unspezifischen Reizantworten bei Subarachnoidalblutung, Zustand nach neurochirurgischen Eingriffen, ischämischen Insulten und Malignomen ist gemeinsam, daß die Reizantwort in erster Linie über eine Erhöhung des Granulozytenanteils bei normaler oder leicht erhöhter Gesamtzellzahl im Liquor cerebrospinalis zustandekommt. Große Lymphozyten und Plasmazellen treten nicht obligat und nur in niedrigen prozentualen Anteilen auf.

In den 6 Proben von akuter eitriger Meningitis bestand die Zellreaktion, wie bei bakteriellen Infektionen zu erwarten, vor allem in einem Anstieg des Granulozytenanteils. Im subakuten Stadium (Probe 11, 12) fand sich ein erhöhter Anteil der großen Lymphozyten, wie sie auch Oehmichen (1976) beobachtete. Plasmazellen traten in unserem Material auch in der Initialphase nicht auf.

Der diagnostische Wert des Liquorzellbildes bei Meningitis tuberculosa ist umstritten. Schmidt (1968) schätzt den Wert sehr niedrig, Oehmichen (1976) gesteht den Liquorzellen immerhin eine wichtige Rolle zusammen mit anderen klinischen Daten zu. Ein für alle Stadien von tuberkulöser Meningitis typisches Zellbild wurde auch in dieser Arbeit nicht gefunden. Die Befunde weisen aber durchgehend einen hohen Granulozytenanteil zu Beginn der Krankheit auf, was auch durch die eine Probe innerhalb der Zufallauswahl bestätigt wird. Dieses Zellbild ähnelt teilweise dem einer eitrigen Meningitis wie dies schon Sayk (1960) beobachtete. Jedoch auch im weiteren Verlauf steigt

der Granulozytenanteil bei meningealen Schüben wieder an, wie es bisher nur von Schmidt (1968) erwähnt wurde. Dieser Verlauf kommt in den registrierten Fällen dieser Arbeit häufiger vor als ein ausschließlich initialer Anstieg der Granulozyten. In den subakuten Stadien überwiegen die kleinen und großen Lymphozyten und Monozyten. Schmidt (1968) spricht hier vom Überwiegen der lymphozytären und sogenannten reticulären Zellelemente. Hohe Anteile von großen Lymphozyten fanden sich oft, aber nicht so regelmäßig, daß sie als Spezificum der TB - Meningitis angesehen werden könnten wie Sayk (1966) sie sah. Dennoch gibt der Anstieg der großen Lymphozyten zusammen mit anderen Daten einen wertvollen diagnostischen Hinweis. Plasmazellen treten recht unregelmäßig auf. Kommen sie jedoch vor, sind meist auch die großen Lymphozyten vermehrt (Fall 7, 10, 16). Somit schließt ein hoher Granulozytenanteil im Liquorzellbild eine TB - Meningitis keineswegs aus, außerdem sollte ein hoher Anteil großer Lymphozyten, zumal wenn sie zusammen mit Plasmazellen auftreten, an die TB - Meningitis denken lassen.

Das Liquorzellbild bei viraler Meningitis ist meist eindeutig verändert. Ganz zu Beginn der Erkrankung treten Granulozyten im Liquor bis 90 % der Gesamtzellzahl auf (Sayk 1960, Oehmichen 1976, Kölmel 1978). Diese initiale Granulozytose dauert meist nur Stunden oder Tage (Sayk 1960), bricht abrupt ab und geht in ein von lymphozytären Zellformen dominiertes Liquorzellbild über. Sayk (1960) hält diesen plötzlichen Übergang von einem kurz dauernden granulozytären in ein lymphozytäres Zellbild für pathognomonisch bei Virusmeningitis. Allerdings kann nur eine Liquorpunktion in sehr früher Krankheitsphase den Anstieg des Granulozytenanteils erfassen. So finden sich bei unseren Untersuchungen nur in den ersten Liquorproben eines Falls (2) Granulozytenanteile bis 86 %, der dann von einem Tag auf den anderen nur noch 7 % beträgt. In 2 Fällen von Herpessimplex-Infektionen unserer Untersuchungsreihe treten bei nochmaligem Aufflackern der meningealen Entzündung Tage bis Wochen nach Krankheitsbeginn erhöhte Granulozytenanteile auf, was auch Kölmel (1978) beobachtet. Ansonsten überwiegt das für Virusmeningitis allgemein als typisch angesehene von lymphozytären Zellen beherrschte Zellbild. Hohe Anteile von großen Lympho-

zyten (bis 32 %) finden sich gemeinsam mit Plasmazellen in unseren Proben von Patienten mit Coxsackie-Virus-Meningitis. Eine solche Zellreaktion nennt Kölmel (1978) "lymphozytäre Transformation". Tatsächlich ließ sich durch autoradiographische Untersuchungen (Dommasch et al. 1977) an vergleichbaren Liquorproben eine Lymphozytentransformation in Form einer gesteigerten DNS-Synthese nachweisen.

Wenn auch in den meisten Liquorproben Zellzahlen unter 1000/3 gefunden werden, so können kurzfristig sehr hohe Gesamtzellzahlen (1920/3 Zellen in Fall 3) auch bei Virusmeningitis auftreten, speziell bei Coxsackie-Virus (Kölmel 1978). Bei der Herpes-simplex-Infektion finden sich im Liquor weit geringere Zellzahlen (um 100/3). In den von uns untersuchten Liquorproben erreichte die Gesamtzellzahl allerdings fast durchweg mehr als 40/3 Zellen, was Kölmel (1978) als obersten Pleozytosewert bei Herpes-simplex-Infektionen ansieht. Lymphozytäre Reizformen wie große Lymphozyten und Plasmazellen fehlen. Diese Tatsache und die niedrigere Pleozytose sind Ausdruck des enzephalitischen Verlaufs der Herpes-simples-Infektion.

Findet man im Liquor cerebrospinalis im Verlauf einer Meningitis bei mäßiger Pleozytose (bis 1000/3) anfangs eine kurz dauernde Granulozytose gefolgt von einem lymphozytär beherrschten Zellbild, so ist in erster Linie an eine Virusgenese zu denken.

Das Liquorzellbild bei multipler Sklerose ist häufiger Gegenstand wissenschaftlicher Arbeiten. Schlote und Roos (1974) versuchten die Frage nach einem "charakteristischen Liquorzellbild bei multipler Sklerose" zu beantworten. Überwiegend in Fällen mit Pleozytose tritt nach diesen Autoren eine sogenannte Lymphozytentransformation auf.Unter diesem Begriff ist ein "Vorherrschen kleiner und großer Rundzellen bei relativem Zurücktreten der monozytär/histiozytären Komponente" zu verstehen, wie wir es auch in den von uns untersuchten Liquorproben vorfanden. Innerhalb der Lymphozytentransformation finden sich von Schlote und Roos (1974) beschriebene "große lymphoide Rundzellen und Zellen mit intensiv pyroninophilem Plasmaleib, die noch nicht die morphologischen Kriterien reifer Plasmazellen erfüllen". Der Plasmazelle im Liquor kommt bei der

Diagnose "multiple Sklerose" besondere Bedeutung zu (Péter 1967, Bischoff 1971, Olischer 1973, Oehmichen 1976). Plasmazellvorkommen in Liquorproben ohne Pleozytose läßt schon die Verdachtsdiagnose einer M.S. stellen (Greger und Wieczorek 1966, Péter 1967). In den eigenen Untersuchungen fanden sich große Lymphozyten und Plasmazellen in einem diagnostisch verwertbaren prozentualen Anteil fast nur in Liquorproben mit Pleozytose. Nur in 2 von 16 Proben ohne Pleozytose kommen Plasmazellen vor, während der Anteil der großen Lymphozyten in den 16 Proben im unverdächtigen Bereich unter 10 % liegt. Allerdings genügt schon eine geringe Pleozytose von wenig mehr als 15/3 Zellen, um den Anteil von großen Lymphozyten und Plasmazellen zu erhöhen. Somit werden die Aussagen von Schlote und Roos (1974) bestätigt, daß ein charakteristisches Liquorzellbild bei multipler Sklerose vor allem bei mäßiger Pleozytose zu erkennen ist. Gelingt es, Plasmazellen im Liquor mit normaler Gesamtzellzahl zu finden, ist der Verdacht auf multiple Sklerose wohl begründet. Leider gelingt dies zu selten, um bei normaler Liquorzellzahl ohne Plasmazellen eine multiple Sklerose auszuschließen.

Vor allem in akuten Schüben der Erkrankung treten Pleozytosen und dann auch vermehrt Plasmazellen auf (Oehmichen 1976). Der Rückgang sowohl der Pleozytose wie auch der prozentualen Anteile von großen Lymphozyten und Plasmazellen in unserem Kollektiv von Liquorproben von intrathekal behandelten Patienten könnte darauf zurückzuführen sein, daß sich diese Patienten in einem abklingenden Schub der Erkrankung befanden. Ein therapeutischer Effekt ist damit nicht gesichert.

Mononukleäre Liquorzellen bei multiple Sklerose sind als wichtiges Substrat der Erkrankung, vergleichbar den Infiltrationen an Entmarkungsherden, anzusehen (Schlote und Roos 1974). Deshalb werden mit diesen Zellen in neuerer Zeit zunehmend auch experimentelle Untersuchungen durchgeführt. Sandberg-Wollheim und Turesson (1974) konnten durch in-vitro-Versuche nachweisen, daß Liquorlymphozyten IgG produzieren. Liquor-Lymphozyten, die an ihre Oberfläche gebundene Antikörper tragen, wurden durch Rosettenformation von Schaferythrozyten um diese Zellen gekennzeichnet (Naess und Nyland 1978). Ge-

legentliche Anwendung findet die Immunfluoreszenz zum Nachweis von intrazellulären und an der Zelloberfläche gebundenen Antikörpern (Sandberg- Wollheim et al. 1969) und bei viralen Erkrankungen (Dayan and Stokes 1973).

Fragen nach Herkunft und Funktion der Zellen im Liquor, Immunglobulinproduktion und zellulärer Immunantwort sind über die in dieser Arbeit verwendete morphologische Auswertung nicht zu beantworten, hierzu bedarf es oben angeführter aufwendigen Verfahren. Rein morphologische Untersuchungen von nicht neoplastischen mononukleären Zellen des Liquor cerbrospinalis sind dagegen als klinische Methode weiterhin sinnvoll, wenn über eine charakteristische Verteilung bei bestimmten Krankheitsbildern ausreichend sichere diagnostische Rückschlüsse gezogen werden können. In dieser Arbeit wurden deshalb morphologische Befunde vor allem von entzündlichen Erkrankungen im Vergleich miteinander und mit verschiedenen anderen Erkrankungen ausgewertet.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

In Sedimentkammer- und Zytozentrifugenpräparaten von 289 Liquorproben von Patienten mit Subarachnoidalblutung, ischämischem Insult, Zustand nach neurochirurgischen Eingriffen, malignen und entzündlichen Erkrankungen des ZNS wurden die Zellen differenziert. Zu den entzündlichen Erkrankungen gehörten eitrige und virale Meningitis, Meningitis tuberculosa und multiple Sklerose. Die von uns gewählte Unterscheidung zwischen kleinen und großen Lymphozyten, Plasmazellen und Monozyten war bei der Differenzierung der mononukleären Liquorzellen unproblematisch durchzuführen.

Charakteristische Liquorzellbilder konnten bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen ermittelt werden. Die Differenzierung mononukleärer Liquorzellen ist auch zur Verlaufsbeobachtung entzündlicher Erkrankungen des ZNS geeignet. Außerdem wurden in dieser Arbeit Einflüsse einer intrathekalen Therapie auf die Verteilung mononukleärer Liquorzellen bei multipler Sklerose untersucht.

VI. L I T E R A T U R

BAMMER, H.: Zur Tumorzelldiagnostik im Liquor cerebrospinalis. Deutsche Zeitschr.f.Nervenheilk. 185, 89 (1963)

BISCHOFF, A.: Der derzeitige Stand der Liquor-Cytodiagnostik. Schweiz.med.Wschr. 90, 479 (1960)

BISCHOFF, A.: Das Vorkommen von Plasmazellen im Liquor cerebrospinalis bei der Multiplen Sklerose. Deutsche Zeitschrift f.Nervenheilk. 185, 606 (1964)

BISCHOFF, A.: Liquorzytodiagnostik. Deutsche Medizinische W. 96, 1881 (1971)

DOMMASCH, D., GRÜNINGER, W. and SCHULTZE, B.: Autoradiographic Demonstration of Proliferating cells in Cerebrospinal fluid. J.Neurol. 214, 97 (1977)

DUFRESNE, J.J.: Praktische Zytologie des Liquors. Documenta Geigy, Basel (1973)

GREGER, J. and WIECZOREK,V.: Über das Vorkommen von Plasmazellen im Liquor cerebrospinalis bei neurologischen Erkrankungen. Wien.Z.Nervenheilk. 23, 366 (1966)

KÖLMEL, H.W.: Liquorzytologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1978)

NAESS, A., NYLAND, H.: Multiple sclerosis. T-Lymphocytes in CSF and blood. Europ.Neurol.Vol 17 No. 2, 61 (1978)

OEHMICHEN, M.: Cerebrospinal fluid cytology. G.Thieme, Stuttgart (1976)

OEHMICHEN, M.: IgG- und Komplement-Rezeptoren an mononukleären Phagozyten des menschlichen Liquor cerebrospinalis. In: Proc. VIIth Internat.Congr. Neuropath. Budapest (1976)

OLISCHER, R.M.: Zur Differenzierung der lymphozytären Zellen im Liquor cerebrospinalis. Acta biol.med.german., Band 17, 755 (1966)

OLISCHER, R.M.: Reaktionen mononukleärer Zellen im Liquor cerebrospinalis. Wien.Z.Nervenheilk. 30, 261 (1972)

OLISCHER, R.M.: Morphologie, zytologische Reaktion und diagnostische Wertigkeit der Zellen des Liquor cerebrospinalis. Wissenschaftl.Zeitschrift der Univ. Rostock, mathem.-naturwissenschaftl. Reihe 2 (1973)

PEIFFER, J. und SCHWARZE,E.W.: Beitrag zur Enzymhistochemie der Liquor- und Leptomeningealzellen. Nervenarzt 42, 267 (1971)

PETER, A.: Angaben zu den liquorcytologischen Reaktionsformen des RES des Nervensystems. Wien.Z.Nervenheilk.Suppl. 1, 103 (1966)

PÉTER, A.: The plasma cells of the cerebrospinal fluid. J.neurol.Sci. 4, 227 (1967)

SANDBERG-WOLLHEIM, M., ZETTERVALL, O., MÜLLER, R.: In vitro synthesis of IgG cells from the cerebrospinal fluid in a patient with multiple sclerosis. Clin.exp.Immunol. 4, 401 (1969)

SANDBERG-WOLLHEIM, M.: Immunglobulin synthesis in vitro by cerebrospinal fluid cells in patients with multiple sclerosis. Scand.J.Immunol. 3, 717 (1974)

SANDBERG-WOLLHEIM and TURESSON: Lymphocyte subpopulations in the cerebrospinal fluid and peripheral blood in patients with multiple scler. Scand.I.Immunol. 4, 831 (1975)

SAYK, J.: Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. VEB Fischer, Jena (1960)

SAYK, J.: Cytologie der Cerebrospinalfüssigkeit. Wien.Z.Nervenheilkd.Suppl. 1, 86 (1966)

SCHLOTE, W. und ROOS, W.: Gibt es ein charakteristisches Liquorzellbild bei multipler Sklerose? Nervenarzt 45, 576 (1974)

SCHMIDT, R.M.: Der Liquor cerebrospinalis. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1968)

SCHMIDT, R.M.: Zur Bedeutung der Lymphoidzellen im Liquor cerebrospinalis bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS. Schweiz.Arch.Neur.Neurochir.Psychiat. 113/2, 295 (1973)

SÖRNÄS, R.,ÖSTLUND, H. and MÜLLER, R.: Cerebrospinal fluid cytology after stroke. Arch.Neurol., 26, 489 (1972)

SÖRNÄS, R.: The cytology of the normal cerebrospinal fluid. Acta Neurol. Scandinav. 48, 313 (1972)

SPRIGGS.A.I. and BODDINGTON,M.M.: The cytology of effusions pleural, pericardial and of cerebrospinal fluid. Heinemann, London (1968)

WIECZOREK, V. und GREGER, J.: Erfahrungen mit der Liquorzelldiagnostik. Psychiat.Neurol.(Basel), 150, 42 (1965)

WIECZOREK, V., STAHL, J., BRODKORB, W. und KLUGE, H.: Zum Vorkommen von Lymphoidzellen im Liquor cerebrospinalis. Psychiat.Neurol.(Basel, 154, 384 (1967)

WIECZOREK,V., SCHMIDT, R.M. und OLISCHER, R.M.: Zur Standardisierung der Liquorzelldiagnostik. Dtsch.Ges.-wesen 29, 423 (1974)

L e b e n s l a u f

Am 3.März 1952 wurde ich, Johannes Stüfe, als erstes von fünf Kindern des Realschulkonrektors, Johannes Stüfe, und seiner Ehefrau Rosemarie Stüfe geb. Eck, in Bad Mergentheim geboren.

1958 bis 1962 besuchte ich die Volksschule Sonderhofen, Landkreis Würzburg, und trat 1962 in das Humanistische Gymnasium Lohr am Main über. 1965 wechselte ich in das Altsprachliche Riemenschneider-Gymnasium Würzburg über, wo ich am 19.Juni 1971 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Universität Würzburg das Studium der Medizin. Im Sommersemester 1972 absolvierte ich die naturwissenschaftliche und im Wintersemester 1973/74 die ärztliche Vorprüfung. Im April 1975 bestand ich den ersten Teil und im April 1977 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung.

Das Praktische Jahr für Medizinstudenten verbrachte ich vom April 1977 bis März 1978 an der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Würzburg und am Städtischen Krankenhaus Aschaffenburg.

Am 27.April 1978 bestand ich mit dem dritten Teil die ärztliche Prüfung und erhielt am 8.Mai 1978 die Approbation als Arzt.

Würzburg, den 19.September 1978

Johannes Stüfe

Druck: Böhler-Verlag 87 Würzburg, Seilerstr. 10-10a